

Démotivation et dysfonctionnements frontaux chez le sujet âgé : place de la leucoaraïose

P. THOMAS⁽¹⁾, C. HAZIF-THOMAS⁽¹⁾, F. SACCARDY⁽²⁾, P. VANDERMARQ⁽²⁾

Résumé. Les modifications de la substance blanche cérébrale en tomodensitométrie ont donné lieu à divers travaux de recherche pour en connaître les liens avec les processus du vieillissement cérébral. L'objectif de cette étude est d'évaluer les liens entre les dysfonctionnements frontaux volontiers observés dans le vieillissement normal ou pathologique, la démotivation qui leur est liée chez la personne âgée et l'existence d'une leucoaraïose ; 39 patients âgés (28 femmes : 82,4 ans \pm 7,1 ; 11 hommes : 75,5 ans \pm 11,3) pris en charge en hôpital de jour psychogériatrique ont été sélectionnés pour cette étude. La démotivation est évaluée au moyen de l'échelle d'appréciation de la démotivation (EAD). Durant une période de temps équivalente les patients sont également testés avec le Mini Mental test (MMSE), l'échelle de dépression de Cornell ainsi que l'échelle d'apathie de Marin. Une Batterie rapide d'évaluation frontale (BREF) a été parallèlement réalisée. Un scanner crânien a été réalisé pour évaluer et localiser la leucoaraïose. Les résultats démontrent que la perte de motivation et un syndrome frontal sont associés à une leucoaraïose au scanner crânien. En conclusion, des pertes de motivation sont associées à des troubles des fonctions exécutives et à des anomalies scannerographiques. Les changements de la substance blanche liés à l'âge observés en tomodensitométrie sont associés au déclin cognitif. La leucoaraïose est associée à des troubles de la motivation et à de mauvais résultats aux tests frontaux.

Mots clés : Démence ; Démotivation ; Leucoaraïose ; Lobe frontal ; Radiologie.

Loss of motivation and frontal dysfunction. Role of the white matter change

Summary. Since the recognition of white matter changes on computed tomography, researches were done to investigate a possible relation with ageing and cognition. This study examined whether computed tomography evidence of cerebrovas-

cular disease in the form of white matter changes was associated with decreased implicit performance of frontal tests and with a loss of motivation in a group of 10 elderly volunteers with a mild cognitive impairment and in a group of 29 demented patients ; 39 old patients (28 females : 82.4 \pm 7.1 ; 10 males : 75.5 \pm 11.3) cared in a psycho-geriatric day care hospital were enrolled for this essay. Motivation was evaluated with a specific scale : EAD. Patients were tested during the same period with MMSE for cognition, Cornell's scale for depression, Marin's scale for apathy. There were also assessed with a battery of frontal tests : BREF test. A brain scan was used to determinate the presence of leukoaraïosis. Table 1 give a description of the population according to the pathology. Cognitive disorder, but also apathy and loss motivation, frontal evaluation significantly differ in the two studied groups. The presence of a leukoaraïosis is associated with older people, a weaker cognitive status, a more important apathy or loss of motivation, and weaker results with frontal evaluation (table 2). Similar results were obtained considering only the frontal lesions (table 3). Age related changes of the white matter observed on computed tomography were associated with a decreased cognitive status. Leukoaraïosis is associated with loss of motivation and related with a poor results on frontal assessment. Loss of motivation is associated with certain frontal dysfunctions and with brain abnormal scan anomalies.

Key words : Brain ; Dementia ; Frontal dysfunction ; Loss of motivation ; Radiology ; White matter change.

INTRODUCTION

La nature exacte et la signification clinique des modifications de la substance blanche cérébrale liées à l'âge sont encore l'objet de multiples discussions. Depuis Hachinski, la leucoaraïose désigne la raréfaction de la substance blanche encéphalique, quelle qu'en soit la cause. Les

(1) Service Universitaire de Psychogériatrie, Professeur Clément, CH Esquirol, 15, rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges cedex.

(2) Service de Radiologie, CHU, 86021 Poitiers cedex.

Travail reçu le 5 novembre 2002 et accepté le 28 mars 2003.

Tirés à part : P. Thomas (à l'adresse ci-dessus).

changements observés en tomодensitométrie ou en résonance magnétique nucléaire portent non seulement sur la région périventriculaire et le lobe frontal mais aussi sur l'étage sous-cortical (19). Les images sont ponctuelles, confluentes ou diffuses, plus ou moins étendues selon les cas. Des facteurs vasculaires et des conditions pathologiques cardio-vasculaires (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque) ont été suspectés d'en être à l'origine. La présence d'une leucoaraïose n'est pas significative d'un désordre cognitif, près de 30 % des personnes âgées présentant une telle affection n'ont pas de démence (5). Cependant la leucoaraïose pourrait avoir des liens avec des phénomènes ischémiques plus ou moins marqués, et une relation avec le développement d'une pathologie démentielle n'est pas écartée. Ainsi, l'existence d'une leucoaraïose s'observerait dans 30 à 50 % des cas de maladie d'Alzheimer d'après Davous et Delacourte (14).

La motivation fait à la fois intervenir la cognition (analyse du possible et de l'intérêt, compréhension consciente de la situation actuelle...), la conation (volonté de faire, persévérance dans l'action...) et l'émotion (plaisir anticipé, envie, etc.). Il s'agit d'une réalité complexe, à la fois comportement et processus faisant intervenir le lobe frontal, les noyaux amygdaliens, le striatum ventral et le cerveau associatif. Le lobe frontal est impliqué dans de nombreuses fonctions cérébrales : émotion, comportement, cognition, exécution de tâches complexes et vitesse d'exécution (avec le cervelet). Ces fonctions ne sont pas sans relation avec la motivation (25). Les fonctions intégratrices du lobe frontal sont nécessaires au contrôle et à la réalisation de comportements dirigés vers un but (26). Le lobe frontal et les aires associatives sont volontiers concernées par la leucoaraïose. Nous avons donc recherché dans cet article si des liens pouvaient exister entre dysfonctionnement frontal et leucoaraïose.

La leucoaraïose est définie par l'existence à la tomодensitométrie (TDM) cérébrale d'une hypodensité diffuse de la substance blanche hémisphérique, sans extension corticale. Cette affection se traduit en IRM par des hypersignaux de la substance blanche, mais il convient de réserver cette dénomination aux données de la TDM. Pour des raisons de coûts, de rapidité et de commodité d'accès aux examens, cette étude a été conduite à partir de TDM, plutôt que d'IRM, d'usage de plus en plus intensif aujourd'hui. Elle a été dans un premier temps rattachée à la maladie de Binswanger, ce qui a été infirmé par Pantoni et Garcia (35), qui ont montré son lien aux démences vasculaires comme aux démences dégénératives (36).

La leucoaraïose est consécutive à un épaississement fibrohyalin des vaisseaux perforants de la substance blanche du fait d'une hypertension artérielle, d'un diabète ou du vieillissement physiologique. Une hypoperfusion ou des phénomènes ischémiques seraient responsables des lésions vasculaires. Les images scannographiques de la leucoaraïose traduisent l'existence d'un épaississement fibrohyalin des vaisseaux perforants de la substance blanche, d'une dilatation des espaces périvasculaires et d'ectasies vasculaires. Dans le parenchyme cérébral, un réseau étendu de tunnels remplis de liquide extracellulaire

se constitue. L'histopathologie révèle une raréfaction des axones et des cellules oligodendrogiales, une réaction astrocytaire et macrophagique modérée et confirme l'épaississement fibrohyalin des artéoles et des petits vaisseaux perforants terminaux de la substance blanche, sans infarctus. Les corrélations anatomopathologiques montrent que les hyperintensités périventriculaires situées en avant des cornes frontales représentent des faisceaux axonaux faiblement entremêlés, peu myélinisés et associés à une augmentation du liquide extracellulaire. Un halo régulier d'hyperintensité périventriculaire a été associé à une gliose sous-épendymaire et à une perte myélinique. Les hyperintensités punctiformes, confluentes, localisées dans la substance blanche sous-corticale profonde et les hyperintensités irrégulières périventriculaires pourraient avoir une origine vasculaire. Les lésions punctiformes correspondent à une réduction myélinique périvasculaire associée à une atrophie et semblent être secondaires à une destruction tissulaire provoquée par une diminution de la perméabilité de la paroi vasculaire due à un épaississement pariétal. Les hyperintensités confluentes, enfin, indiquent des lésions ischémiques plus importantes en rapport avec une microangiopathie évoluée (19).

La leucoaraïose s'accompagne presque toujours de lacunes ou d'hémorragies profondes ; il est cependant à noter que des images de leucoaraïose ont été observées au cours de la DSTA (4, 9, 29). La tomographie par émission de positons a confirmé le rôle physiopathologique majeur de l'hypoperfusion chronique de la substance blanche (19, 40), posant par là le problème d'un lien éventuel entre problèmes vasculaires et maladie d'Alzheimer, ce que confirment plusieurs études qui établissent un lien entre hypertension artérielle et déclin cognitif (27, 38). Son importance est corrélée à l'évolution du déclin cognitif dans la démence (13). Cet article présente les résultats d'une étude préliminaire qui explore les relations entre la présence d'anomalies de la substance blanche à l'imagerie cérébrale, et les variables cliniques que sont l'intensité de la symptomatologie dépressive, la présence de dysfonctions exécutives frontales, la sévérité de la démotivation.

MÉTHODES

Population

La population étudiée vit à domicile. Elle fréquente une à deux fois par semaine l'hôpital de jour psychogériatrique Louis Pasteur à Poitiers. L'étude a été faite à partir des dossiers de malades entrés pour des troubles cognitifs légers à modérés entre le 1^{er} décembre 2001 et le 30 avril 2002. Tous les malades, ou à défaut leurs proches, présents dans le service au moment de l'étude ont donné leur accord écrit pour participer aux passations après explication de l'utilisation des données, et proposition d'exploitation anonyme des résultats (CCPRB du 16 décembre 1998).

La population concernée par cette étude est de :

1) 29 patients présentant une démence légère à modérée prise en charge sur le plan cognitif, social et thymique.

Le diagnostic de maladie d'Alzheimer a été établi selon les critères du DSM IV ;

2) 10 patients avec déficits cognitifs légers (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) (32, 52) diagnostiqués comme tels au cours de la prise en charge d'une plainte mnésique ; la population hétérogène qu'ils représentent explique leur prise en soin pour travail kinésithérapique et ergothérapique du fait de troubles de l'équilibre ou de problèmes somatiques, dans le contexte des pertes d'autonomie physique associées.

La leucoaraïose pouvant se développer chez les malades ayant des problèmes cardiovasculaires, les malades fumeurs, hypertendus (tous traités) et les malades en insuffisance cardiaque globale ont été relevés.

Évaluations

Différentes évaluations ont été réalisées :

- *le Mini Mental State de Folstein* (MMSE), qui est un examen standardisé des fonctions cognitives mis au point par Folstein *et al.* (1975) (22) ;

- *l'échelle d'apathie de Marin* (30), qui est un outil spécifique comprenant 18 items, dont 5 explorent le comportement, 8 la cognition, 2 les manifestations émotionnelles, et 3 d'autres manifestations (initiative, motivation, compréhension de ses problèmes) ;

- *l'échelle d'appréciation de la démotivation* (EAD) (7, 12), qui est une échelle d'hétéroévaluation mesurant une grandeur indépendante de la cognition et de la thymie lorsque celles-ci sont évaluées par le MMSE et l'échelle de Cornell ;

- *l'échelle de dépression de Cornell* (2), qui est une échelle d'évaluation de la dépression chez le patient dément, notamment pour les stades modérés à sévères. C'est également une échelle d'hétéroévaluation qui prend en compte, de façon systématique, les observations de l'entourage du patient. Un score de 8 et plus suggère une symptomatologie dépressive significative.

Une batterie d'évaluation des fonctions frontales a également été administrée, prenant en compte les fonctions exécutives et comportant la *batterie rapide d'évaluation frontale de Dubois* (BREF) (18), qui a pour vocation de dépister un syndrome dysexécutif. Sensible à un dysfonctionnement frontal, cette échelle se cote en 18 points et possède 6 sous-tests, chacun coté en 3 points. Le score global ainsi que la note sur chacun des sous-tests seront utilisés. Le score maximum correspond à l'intégrité des fonctions exécutives frontales. L'échelle se décompose comme suit :

- une épreuve de similitudes qui évalue l'élaboration de concept ;
- une épreuve de fluence verbale afin d'observer le maintien et l'évocation en mémoire ;
- une épreuve de comportement de préhension évaluant l'adhérence à l'environnement ;
- une programmation motrice testant la flexibilité mentale ;

- une épreuve de consigne conflictuelle évaluant la sensibilité à l'interférence et les capacités attentionnelles ;
- une épreuve de Go-No Go pour le contrôle inhibiteur.

Examen radiologique

Les scanners cérébraux ont été réalisés dans le cadre de bilans de déficits cognitifs légers (MCI) ou dans celui d'un processus démentiel confirmé (Démence sénile de type Alzheimer, DSTA). Ils ont été interprétés indépendamment des cotateurs des tests psychométriques, en aveugle par 2 radiologues. La leucoaraïose a été mesurée par une classification semi-quantitative : l'échelle de Scheltens, l'ARWMC (*Age related white matter change*) (7, 54), valable aussi bien en résonance magnétique nucléaire qu'en tomographie par émission de positons. Cette échelle a été bâtie en vue d'harmoniser les résultats d'imagerie des différentes études en pharmacologie et en neuroscience. La notion de WMC est définie en TDM comme des zones hypodenses > ou = 5 mm. Les hypodensités entre 2 et 5 mm étaient considérées comme lacune, et < 2 mm comme des espaces périvasculaires. Cinq régions étaient analysées : frontale (F), pariéto-occipitale (PO), temporale (T), infratentorielle (IT), ganglions de la base (GB), hémisphère par hémisphère. Un score global était attribué : 0 à 3. La cotation retenue a été : 0 absence ; 1 focale ; 2 confluyente ; 3 diffuse. Les résultats ont encore été regroupés en présence ou absence d'une leucoaraïose. La localisation cérébrale particulière au lobe frontal a été relevée.

Statistiques

L'analyse statistique a été pratiquée avec les logiciels Statview 6 et Systat 10 en utilisant le *t* de Student, la méthode MANOVA ainsi que le test du χ^2 pour comparer des effectifs de sous-populations. Corrélation et régression ont été utilisées pour connaître un éventuel lien entre paramètres quantitatifs ou semi-quantitatifs.

RÉSULTATS

Description de la population

Trente-neuf malades durant la période de l'étude ont été hospitalisés à l'hôpital de jour pour un bilan de troubles cognitifs débutants ou modérés et ont accepté, par écrit, de nous laisser exploiter anonymement leur dossier pour cette étude. Aucun d'entre eux ou aucune personne de leur famille n'a refusé de donner son accord. La répartition des malades entre démence avérée et MCI est liée aux différents types de malades fréquentant l'établissement au moment de l'étude. Le *tableau 1* présente la population en fonction du sexe du malade ; 11 hommes et 28 femmes composent cette étude.

TABLEAU I. — *Présentation de la population en fonction du sexe.*

| | Hommes n = 11 | Femmes n = 28 |
|---------|------------------|--|
| Âge* | 75,5 ans ± 11,3 | 82,4 ans ± 7,1 t = 2,27 ; p = 0,002 |
| MMSE | 24,3 ± 4,2 | 20,8 ± 6,1 |
| Cornell | 3,54 ± 4,52 | 7,14 ± 5,46 |
| Marin* | 39,8 ± 12,19 | 49,5 ± 10,8 t = 2,39 ; p = 0,002 |
| EAD | 37,7 ± 9,4 | 38,0 ± 7,9 |
| BREF | 9,00 ± 4,03 | 6,68 ± 4,51 |

n = 39 ; * p < 0,05.

Les hommes ont en moyenne 75,5 ans ± 11,3 et les femmes 82,4 ans ± 7,1 (t = 2,27 ; p = 0,03). Il n'existe pas de différence significative entre ces 2 populations, en ce qui concerne le niveau culturel, le MMSE, sur l'EAD, l'échelle de Cornell ou la BREF. À l'échelle de Marin, les femmes ont des scores significativement plus élevés que les hommes : 49,5 ± 10,8 contre 39,8 ± 12,6, t = 2,92, p = 0,02.

Le *tableau II* présente la population en fonction de la pathologie du malade.

TABLEAU II. — *Description de la population selon la pathologie.*

| | MCI n = 10 | Démence n = 29 |
|---------|----------------|-------------------------------------|
| Âge | 78,1 ans ± 5,5 | 81,3 ans ± 9,8 |
| MMSE* | 28,5 ± 1,1 | 19,5 ± 4,9 t = 5,57 ; p < 0,001 |
| Cornell | 7,30 ± 5,47 | 5,72 ± 5,42 |
| Marin* | 40,1 ± 6,9 | 49,0 ± 12,6 t = 2,12 ; p = 0,004 |
| EAD* | 33,4 ± 6,0 | 39,5 ± 8,4 t = 2,11 ; p = 0,04 |
| BREF* | 13,0 ± 3,65 | 5,57 ± 2,82 t = 5,61 ; p < 0,001 |

* p < 0,05.

Au total, 29 patients ont un diagnostic posé de maladie d'Alzheimer et 10 patients sont à risque, présentant les critères d'un MCI. Les patients déments ont une moyenne d'âge de 81,3 ± 9,8 ans et les patients MCI une moyenne d'âge de 78,1 ans ± 5,5 ans (ns).

Il existe une différence significative entre ces deux populations sur le niveau du MMSE (MMSE plus bas chez les déments), sur l'échelle de Marin (les déments sont plus apathiques que les MCI), sur l'EAD (les déments sont plus démotivés que les MCI), et enfin sur la BREF (les déments présentent un dysfonctionnement des fonctions exé-

cutives plus important que les MCI). Il n'y a pas de différence significative selon l'échelle de Cornell. Six malades présentent une insuffisance cardiaque globale, 5 d'entre eux ont une leucoaraïose au scanner. 14 ont une hypertension traitée, dont 10 présentent une leucoaraïose. Ces différences ne sont pas significatives.

Le *tableau III* présente l'importance de la leucoaraïose cotée selon l'échelle de Scheltens dans les deux sous-populations. La leucoaraïose est plus développée dans la démence que dans le MCI ($\chi^2 = 8,49$; p = 0,04).

TABLEAU III. — *Description de la population selon l'importance de la leucoaraïose cotée selon l'échelle de Scheltens de 0 à 3.*

| | MCI | Démence | Total |
|-------|-----|---------|-------|
| 0 | 7 | 8 | 15 |
| 1 | 0 | 14 | 14 |
| 2 | 2 | 4 | 6 |
| 3 | 1 | 3 | 4 |
| Total | 10 | 29 | 39 |

Présentation des résultats neuropsychologiques

Le *tableau IV* fait la description de la population selon l'existence ou non d'une leucoaraïose. Les patients présentant une leucoaraïose sont plus âgés, plus altérés au plan cognitif, plus apathiques et plus démotivés. Les fonctions exécutives sont plus altérées.

TABLEAU IV. — *Description de la population selon l'existence d'une leucoaraïose.*

| | Absence de leucoaraïose n = 15 | Présence de leucoaraïose n = 24 |
|---------|--------------------------------------|--|
| Âge* | 76,6 ans ± 10,0 | 82,8 ans ± 7,4 t = 2,20 ; p = 0,003 |
| MMSE* | 24,4 ± 5,9 | 20,2 ± 5,3 t = 2,29 ; p < 0,003 |
| Cornell | 5,66 ± 5,73 | 6,41 ± 5,29 |
| Marin* | 40 ± 13,5 | 50,6 ± 9,4 t = 2,73 ; p = 0,001 |
| EAD* | 33,7 ± 8,2 | 40,6 ± 7,3 t = 2,73 ; p = 0,01 |
| BREF | 10,5 ± 4,65 | 5,7 ± 3,32 t = 5,61 ; p < 0,001 |

* p < 0,05.

Le *tableau V* décrit les caractères de la population selon l'existence ou non d'une leucoaraïose frontale. Par rapport à la situation décrite, il est à noter qu'il n'y a plus de différence d'âge significative ou d'altération notable du MMSE lorsque la leucoaraïose est localisée au lobe frontal.

TABLEAU V. — Description de la population selon l'existence d'une leucoaraïose frontale.

| | Absence de leucoaraïose frontale n = 19 | Présence de leucoaraïose frontale n = 20 |
|---------|--|---|
| Âge* | 78,9 ans ± 10,4 | 82,0 ans ± 7,2 |
| MMSE* | 23,0 ± 6,0 | 20,7 ± 5,5 |
| Cornell | 7,10 ± 6,48 | 5,20 ± 4,09 |
| Marin* | 42,6 ± 13,8 | 50,7 ± 8,76 t = 2,19 ; p = 0,004 |
| EAD* | 35,1 ± 8,4 | 40,6 ± 7,4 t = 2,16 ; p = 0,04 |
| BREF* | 9,23 ± 5,05 | 5,86 ± 3,20 t = 2,13 ; p = 0,004 |

* p < 0,05.

L'influence de l'âge estompe la valeur significative des résultats neuropsychologiques en MANOVA. Cependant, les différences obtenues avec l'échelle de Marin restent significatives dans les populations avec ou sans leucoaraïose frontale. Le *tableau VI* présente la matrice de corrélation entre les différents paramètres étudiés. L'influence de l'âge est illustrée par corrélation significative entre l'âge des malades d'un côté et les scores à l'EAD, à l'échelle de Marin ou à la BREF de l'autre. Il existe un lien entre importance de la leucoaraïose et âge. Les scores à l'échelle de Cornell ou au MMSE ne sont pas corrélés à l'âge. Il existe une corrélation significative entre importance de la leucoaraïose et les résultats à la BREF ($r = 0,381$; $p < 0,05$). Compte tenu de la faible taille de

l'échantillon, l'évaluation d'un modèle multivarié n'a pu être réalisée.

DISCUSSION

La leucoaraïose est définie par l'existence à la tomodensitométrie (TDM) cérébrale d'une hypodensité diffuse de la substance blanche hémisphérique, sans extension corticale. L'intérêt actuel que suscite la leucoaraïose tient au fait que toute anomalie de la myélinisation des neurones peut induire un retentissement clinique et que la leucoaraïose semble associée à une altération des facultés cognitives. L'usage de plus en plus intensif de l'IRM conduit à la découverte de plus en plus fréquente de lésions de la substance blanche souvent considérées comme asymptomatiques chez les sujets âgés. Leur prévalence, au-delà de 65 ans, varie entre 27 % et 87 %, selon les séries publiées. Ces lésions d'origine ischémique proviendraient d'une atteinte des petits vaisseaux cérébraux, car elles sont effectivement plus fréquentes en cas de risque élevé de microangiopathie cérébrale, par exemple, en cas de diabète, de tabagisme ou d'hypertension artérielle (37, 46). D'autres arguments plaident pour un continuum entre risque vasculaire et atteinte cognitive dont témoignerait la leucoaraïose. Ainsi dans l'étude de Longstreth *et al.* (28) portant sur 3 301 personnes âgées de plus de 65 ans indemnes d'accident vasculaire cérébral, 4 % des patients sont sans anomalies de la substance blanche, là où des anomalies de la substance blanche modérées sont notables chez 80 % d'entre eux. On retrouve alors une corrélation des anomalies de la substance blanche avec l'âge, la présence d'infarctus silencieux, celle d'une HTA systolique, et d'un déclin cognitif mesuré avec le MMSE.

TABLEAU VI. — Matrice de corrélation entre les différents paramètres étudiés : valeurs des coefficients de corrélation.

| | Importance leucoaraïose | Âge | MMSE | EAD | Cornell | Marin | BREF |
|-------------------------|-------------------------|--------|--------|--------|---------|--------|------|
| BREF | 0,381 | -0,360 | 0,663 | -0,483 | 0,124 | -0,404 | 1 |
| Marin | 0,180 | 0,406 | -0,226 | 0,740 | 0,295 | 1 | |
| Cornell | -0,229 | 0,307 | 0,102 | 0,216 | 1 | | |
| EAD | 0,169 | 0,435 | -0,083 | 1 | | | |
| MMSE | -0,170 | -0,204 | 1 | | | | |
| Âge | 0,374 | 1 | | | | | |
| Importance leucoaraïose | 1 | | | | | | |

Case grisée p < 0,05.

Les résultats de cette étude préliminaire montrent que la perte de motivation et un syndrome frontal sont associés à une leucoaraïose au scanner crânien. Des pertes de motivation sont associées à des troubles des fonctions exécutives et à des anomalies scannographiques. La leucoaraïose est associée à des troubles de la motivation et à de mauvais résultats aux tests frontaux. Les changements de la substance blanche liés à l'âge observés en tomodensitométrie sont associés au déclin cognitif. Le *tableau I* fait état d'une différence significative des scores de démotivation à l'échelle de Marin, entre femmes et hommes. La population féminine est plus âgée et surtout plus dégradée au plan cognitif et plus dépressive, si l'on en juge par les résultats à l'échelle de Cornell, que la population masculine, même si ces résultats ne diffèrent pas au plan statistique. Ces facteurs peuvent jouer un rôle sur l'apathie qui, d'une part, est plus marquée lorsque la démence évolue, et qui peut être liée à des problèmes thyroïdiens d'autre part. Pour Marin, l'apathie comporte une démotivation et un émoussement affectif (30). Les résultats du *tableau V* renforcent l'hypothèse de la notion d'apathie sans dépression car il est clair que la leucoaraïose n'est pas sensiblement plus présente lorsque la symptomatologie dépressive du dément est évaluée à l'aide de l'échelle de Cornell. L'idée générale est plutôt celle d'une incapacité naissante, en cas d'apathie, à sentir les besoins, les désirs, les problèmes surgir en soi avant que de se reconnaître impuissant à faire face aux difficultés auxquelles la raison (et, chez les déments, la raison défaillante) n'apporte pas ou de façon désespérante une réponse (réponse dépressive). Que cette apathie sans dépression soit plus repérable en cas de leucoaraïose ou d'autres anomalies vasculaires – en cas de lésion de la capsule interne postérieure, par exemple selon Robinson *et al.* (44) – reste à confirmer par de nouvelles études. D'autres résultats plaident en effet pour avancer que les lésions de la substance blanche soient considérées comme un trait de la dépression tardive (49). Il n'est toutefois pas tranché que la démotivation soit plus un symptôme cardinal de la dépression tardive que de la dépression vasculaire.

L'effectif de la population concernée permet certes de répondre aux objectifs de cette étude préliminaire. Il n'est pas suffisant pour faire une étude statistique décomposant les sous-populations selon l'importance de la leucoaraïose ou sa localisation frontale ou non frontale. Des travaux complémentaires sont ici nécessaires pour conclure sur la gravité suivant la localisation. L'absence de lien significatif, dans cette étude, entre diabète, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque ou tabagisme et leucoaraïose rend simplement compte de la faible taille de l'effectif. De plus, il semble que l'HTA est plutôt reliée à des lésions de la substance blanche sous-corticale, selon De Leeuw *et al.* (16, 17). Les artéριοles rétinienues partagent, avec les artéριοles cérébrales, des similitudes anatomiques, physiologiques et embryologiques. En cas de rétinopathie prouvée, la fréquence de l'atteinte de la substance blanche est significativement plus élevée qu'en l'absence de celle-ci (56).

L'étude de cohorte prospective, dite ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) a pu encore montrer qu'en cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral, les anomalies de la substance blanche augmentent le risque de récursive ischémique et de déclin cognitif (56). Des relations existent entre dépression et problèmes vasculaires cérébraux. Les malades de notre série ne sont pas spécialement dépressifs lorsqu'ils ont une leucoaraïose. Ceci peut surprendre car il est volontiers admis dans la dépression gériatrique tardive de nature vasculaire que des changements structurels du cerveau participent à l'affection, à côté des facteurs de risque vasculaire (HTA, diabète, coronaropathies). On les décrit classiquement en effet comme visibles à l'IRM, témoignant d'une affection diffuse avec des hyperdensités de la substance blanche, et de nature ischémique en histologie (43, 47, 50). Pour autant, il est clair au vu des données de la *Rotterdam Scan Study* que ces anomalies sont surtout situées à l'étage sous-cortical. Comme pour notre étude, il n'a pas été mis en évidence une association lésions sous-corticales de la substance blanche et symptômes dépressifs car la *Rotterdam Scan Study* s'est surtout focalisée sur la topographie périvericulaire (16, 17). La méthodologie de travail de cette étude, comme de la nôtre, fait appel au scanner, moins performant que l'IRM en matière d'exploration sous-corticale. Il n'a pu être montré ici, en effet, de lien significatif entre score à l'échelle de Cornell et leucoaraïose. Si l'échelle de Cornell est adaptée à la dépression de la personne âgée démente, sa validation n'a pas été faite dans la dépression dite vasculaire (2). De même les travaux de contribution à la validation française de cette échelle n'ont pas inclus cette distinction (10). Les scores de dépression sont plus élevés lorsqu'il existe une leucoaraïose, et si l'effectif étudié avait été plus important, peut-être cette donnée serait-elle néanmoins ressortie. Les recherches relatives aux anomalies cérébrales morphologiques sont d'ailleurs en faveur de la répercussion, dans la dépression de la personne âgée, d'une hypoperfusion du cortex préfrontal, aboutissant à une atteinte des fonctions exécutives (3, 33).

Les anomalies observées peuvent être quantifiées selon diverses méthodes (45), dont les plus utilisées sont celle de Rezek *et al.* (42) et celle de Blennow *et al.* (8). En imagerie par résonance magnétique, les hypersignaux de la substance blanche peuvent également être quantifiés, par exemple par la méthode de Fazekas *et al.* (20) qui fournit deux scores : un score « périvericulaire » et un score « substance blanche », ou par des méthodes plus complexes (24, 31, 33, 51).

Une étude transversale récente plaide en faveur d'une relation étroite entre ces anomalies asymptomatiques détectées par l'IRM et les taux plasmatiques d'homocystéine totale, indépendamment des autres facteurs de risque cardio-vasculaires. La sévérité des lésions de la substance blanche périvericulaire et l'étendue de celles-ci dans les régions sous-corticales sont également associées, de manière tout aussi significative, aux concentrations d'homocystéine totale. Cette association n'est en rien synonyme de lien de causalité, mais elle n'en suscite

pas moins des questions qui justifient amplement d'autres études pour préciser sa signification exacte (53).

Chez le sujet âgé peuvent s'installer progressivement des troubles cognitifs, même en l'absence de démence, habituellement qualifiés de déclin cognitifs liés à l'âge, ou habituellement pour reprendre la terminologie anglo-saxonne *Mild Cognitive Impairment* (MCI.) Le concept de *Mild Cognitive Impairment* a été récemment avancé par Petersen *et al.* (39) pour cerner un groupe à risque d'évolution vers la maladie d'Alzheimer. Ces déficits cognitifs légers peuvent annoncer l'apparition d'un processus neurodégénératif, qui mettra parfois des années pour devenir cliniquement patent. Le *Kunghosimen Project* a permis un suivi à 3 et 6 ans qui a porté sur la progression vers une démence de 365 sujets âgés de plus de 75 ans présentant des troubles cognitifs modérés. Le risque relatif (RR) d'une évolution vers la démence augmente avec la sévérité du déficit cognitif initial : 3,6 s'il est léger, *versus* 5,4 s'il est modéré et 7,0 s'il est sévère. Le RR de décès, en revanche, varie en sens inverse. En cas d'amélioration au bout de 3 ans, le RR d'évolution vers la démence n'excède pas celui associé à des fonctions cognitives normales, c'est-à-dire 1,4. L'absence de troubles de la mémoire vécue subjectivement est, par contre, un élément de bon pronostic (34). Les troubles cognitifs, l'apathie, la démotivation sont plus marqués dans la population démente que chez les malades présentant un MCI.

De même, la leucoaraïose est moins marquée dans le MCI que dans les formes évoluées de la DSTA (41), qui concerne dans notre population des personnes plus âgées. Peut-être son importance pourrait-elle constituer un facteur prédictif de conversion du MCI en tableau de démence constituée. Il est ici, cependant, difficile de faire la part de ce qui est lié à la lésion de la substance blanche et de ce qui est lié à l'âge. Même si l'absence de lésions de la substance blanche ne garantit pas que la démence ne se développera pas (15, 55), il reste que l'apathie est plus importante, cependant indépendamment de l'âge, dès lors qu'il y a une atteinte de la substance blanche. Démotivation, apathie, troubles dysexécutifs frontaux rendent compte en neuropsychologie du vieillissement cérébral frontal, ce qui correspond possiblement aux résultats de l'imagerie. Les résultats affinés selon la localisation frontale de la leucoaraïose (*tableaux IV et V*) confirment l'idée générale selon laquelle la leucoencéphalopathie de la substance blanche d'origine vasculaire augmente avec l'âge d'une part, et d'autre part qu'elle est associée à des anomalies des fonctions exécutives, point déjà relevé par Chabriat *et al.* (11). Les capacités d'apprentissages, en particulier la rapidité d'acquisition ou de restitution d'une information complexe, processus qui dépendent du lobe frontal, sont altérées lorsqu'il existe une leucoaraïose, d'autant plus que celle-ci est davantage marquée (1, 21). De même, de Groot *et al.* relèvent que le rapport entre lésions de la substance blanche et performances cognitives met en évidence une atteinte cognitive plus forte envers des tests évaluant la vitesse d'exécution et les fonctions exécutives, et moins fortes pour les fonctions mnésiques (15). Il est raisonnable également de penser

que l'hypofrontalité à laquelle répondent ces lésions, précipite ou aggrave un syndrome démentiel comme le pensent Gallarda et Lõo (23), d'autant qu'elle semble accompagner à la fois la survenue d'un émoussement affectif, d'une baisse des performances cognitives et d'un comportement de retrait. Au plan non cognitif, nos résultats confortent également le lien retrouvé par Starkstein *et al.* (48) entre leucoaraïose et apathie ; ce qui s'avère prometteur est que ce lien soit déjà établi lorsqu'on aborde ce qui généralement précède ou initie l'apathie, à savoir la démotivation (30).

CONCLUSION

Cette étude nuance l'idée admise selon laquelle l'aspécificité des lésions de la substance blanche rend leur interprétation difficile (6). Il existe un lien entre l'importance de la leucoaraïose à la tomodynamométrie et l'âge. Les patients présentant une leucoaraïose sont plus âgés, plus altérés au plan cognitif, plus apathiques et plus démotivés. Les fonctions exécutives sont plus altérées. Il existe une corrélation significative entre importance de la leucoaraïose et les résultats à la BREF. Il est important de ne pas dissocier démotivation et syndrome dysexécutif, si l'on veut mieux comprendre les conditions d'un vieillissement réussi ou dépitier, chez les patients avec hypofrontalité, ceux qui risquent malheureusement d'évoluer vers un syndrome démentiel.

Références

1. AIZENSTEIN HJ, NEBES RD, MELTZER CC *et al.* The relation of White Matter Hyperintensities to implicit learning in healthy older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002 ; 17 (7) : 664-9.
2. ALEXOPOULOS G, YOUNG RC, SHAMOIAN C. Cornell scale for depression in dementia. *Biol Psychiatry* 1988 ; 23 (3) : 271-84.
3. ALEXOPOULOS GS, MEYERS BS, YOUNG RC *et al.* Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 2000 ; 57 (3) : 285-90.
4. AMAR K, BUCKS RS, LEWIS T *et al.* The effect of white matter low attenuation on cognitive performance in dementia of the Alzheimer type. *Age Ageing* 1996 ; 25 (6) : 443-8.
5. BARTRES-FAZ D, CLEMENTE IC, JUNQUE C. Modification de la substance blanche et performance cognitive chez la personne âgée. *Rev Neurol* 2001 ; 33 (4) : 347-53.
6. BENOIT R, ROBERT P. Démences et hypothèses étiopathogéniques. *Psychiatrie du sujet âgé*. Léger JM, Clément JP, Wertheimer J, eds. 1999 ; 14 : 157-8.
7. BILLON R, CHANTOIN S, HAZIF-THOMAS C *et al.* Validité et fiabilité d'une échelle d'appréciation de la démotivation. *An Gerontol* 2001 ; 16 : 49-60.
8. BLENNOW K, WALLIN A, UHLEMANN C *et al.* White-matter lesions on CT in Alzheimer patients : relation to clinical symptomatology and vascular factors. *Acta Neurol Scand* 1991 ; 83 (3) : 187-93.
9. BRONGE L. Magnetic resonance imaging in dementia. A study of brain white matter changes. *Acta Radiol* 2002 (Suppl) ; 428 : 1-32.
10. CAMUS V, SCHMITT L, OUSSET PJ *et al.* Dépression et démence : contribution à la validation française de deux échelles de dépression : *Cornell scale for depression in dementia* et *Dementia mood assessment scale*. *Encephale* 1995 ; XXI : 201-8.

11. CHABRIAT H, PAPPATA S, OSTERGAARD L *et al.* Cerebral hemodynamics in CADASIL before and after acetazolamide challenge assessed with MRI bolus tracking. *Stroke* 2000 ; 31 (8) : 1904-12.
12. CHANTOIN-MERLET S, HAZIF-THOMAS C, THOMAS P *et al.* Dépendance, démotivation et dysfonctionnements frontaux chez le sujet âgé. *An Gerontol* 2002 ; 17 : 215-32.
13. CLARKE R, JOACHIM C, ESIRI M *et al.* Leukoaraïosis at presentation and disease progression during follow-up in histologically confirmed cases of dementia. *Ann N Y Acad Sci* 2000 ; 903 : 497-500.
14. DAVOUS P, DELACOURTE A. Maladie d'Alzheimer. *Encycl Med Chir* 1999 ; 17-056-A10.
15. DE GROOT JC, DE LEEUW FE, OUDKERK M *et al.* Cerebral white matter lesions and cognitive function. The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2000 ; 47 : 145-51.
16. DE LEEUW FE, DE GROOT JC, OUDKERK M *et al.* A follow-up study of blood pressure and cerebral white matter lesions. *Ann Neurol* 1999 ; 46 (6) : 827-33.
17. DE LEEUW FE, DE GROOT JC, BOTS ML *et al.* Carotid atherosclerosis and cerebral white matter lesions in a population based magnetic resonance imaging study. *J Neurol* 2000 ; 247 : 291-6.
18. DUBOIS B, SLACHEVSKY A, LITVAN I *et al.* The FAB : a frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000 ; 55 : 1621-6.
19. FAZEKAS F, SCHMIDT R, SCHELTENS P. Pathophysiologic mechanisms in the development of age-related white matter changes of the brain. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998 ; 9 (Suppl 1) : 2-5.
20. FAZEKAS F, BARKHOF F, WAHLUND LO *et al.* CT and MRI rating of white matter lesions. *Cerebrovasc Dis* 2002 ; 2 : 31-6.
21. FILLEY CM, THOMPSON LL, SZE CI *et al.* White matter dementia in CADASIL. *J Neurol Sci* 1999 ; 163 (2) : 163-7.
22. FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR. « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 ; 12 (3) : 189-98.
23. GALLARDA T, LÔO H. Hypofrontalité et vieillissement cérébral. *Rev Fr Psychiatr Psychol Med* 1999 ; 27 : 62-6.
24. GEORGE AE, DE LEON MJ, FERRIS SH *et al.* Parenchymal CT correlates of senile dementia (Alzheimer disease) : loss of gray-white matter discriminability. *AJNR Am J Neuroradiol* 1981 ; 2 (3) : 205-13.
25. HAZIF-THOMAS C, THOMAS P, SUTTER J. Anticipation et motivation dans l'âge avancé. *Ann Med Psychol* 1997 ; 55 : 517-22.
26. HAZIF-THOMAS C, CHANTOIN-MERLET S, THOMAS P *et al.* Démotivation et dysfonctionnements frontaux chez le sujet âgé. *Encephale* 2002 ; XXVIII : 533-41.
27. KIVIPELTO M, HELKALA EL, HANNINEN T *et al.* Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment : A population-based study. *Neurology* 2001 ; 56 (12) : 1683-9.
28. LONGSTRETH WTJ, ARNOLD AM, MANOLIO TA *et al.* Clinical correlates of ventricular and sulcal size on cranial magnetic resonance imaging of 3,301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. Collaborative Research Group. *Neuroepidemiology* 2000 ; 19 (1) : 30-42.
29. MALONE MJ, SZOKE MC. Neurochemical changes in white matter. Aged human brain and Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1985 ; 42 (11) : 1063-6.
30. MARIN RS. Differential diagnosis of apathy and related disorders of diminished motivation. *Psychiatr Ann* 1997 ; 27 (1) : 30-3.
31. MENDES RIBEIRO HK, BARNETSON LP, HOGERVORST E *et al.* A new visual rating scale for white matter low attenuation on CT. *Eur Neurol* 2001 ; 45 (3) : 140-4.
32. MORRIS JC, STORANDT M, MILLER JP *et al.* Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001 ; 58 (3) : 397-405.
33. NOBLER MS, ROOSE SP, PROHOVNIK I *et al.* Regional cerebral blood flow in mood disorders. V. Effects of antidepressant medication in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000 ; 8 (4) : 289-96.
34. PALMER K, WANG HX, BACKMAN L *et al.* Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons : results from the Kungsholmen Project. *Am J Psychiatry* 2002 ; 159 (3) : 436-42.
35. PANTONI L, GARCIA JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report. A review. *Stroke* 1995 ; 26 (7) : 1293-301.
36. PANTONI L, GARCIA JH, BROWN GG. Vascular pathology in three cases of progressive cognitive deterioration. *J Neurol Sci* 1996 ; 135 (2) : 131-9.
37. PASQUIER F, HENON H, LEYS D. Relevance of white matter changes to pre- and poststroke dementia. *Ann N Y Acad Sci* 2000 ; 903 : 466-9.
38. PEILA R, WHITE LR, PETROVICH H *et al.* Joint effect of the APOE gene and midlife systolic blood pressure on late-life cognitive impairment : the Honolulu-Asia aging study. *Stroke* 2001 ; 32 (12) : 2882-9.
39. PETERSEN RC, SMITH GE, WARING SC. Mild Cognitive Impairment : clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999 ; 56 : 303-8.
40. POLIDORI MC, MENCULINI G, SENIN U *et al.* Dementia, depression and parkinsonism : a frequent association in the elderly. *J Alzheimers Dis* 2001 ; 3 (6) : 553-62.
41. REID W, BROE G, CREASEY H *et al.* Age at onset and pattern of neuropsychological impairment in mild early-stage Alzheimer disease. A study of a community-based population. *Arch Neurol* 1996 ; 53 (10) : 1056-61.
42. REZEK DL, MORRIS JC, FULLING KH *et al.* Periventricular white matter lucencies in senile dementia of the Alzheimer type and in normal aging. *Neurology* 1987 ; 37 (8) : 1365-8.
43. ROBINSON RG, STARKSTEIN SE. Mood disorders following stroke : new findings and future directions. *J Geriatr Psychiatry* 1989 ; 22 (1) : 1-15.
44. ROBINSON RG, STARKSTEIN SE. Neuropsychiatric aspects of cerebrovascular disorders. In : Yudofsky SC, Hales RE, eds. *The American Psychiatric Text Book of Neuropsychiatry*. Washington DC : American Psychiatric Press, 1997 : 607-33.
45. SCHELTENS P, ERKINJUNTI T, LEYS D *et al.* White matter changes on CT and MRI : an overview of visual rating scales. European Task Force on Age-Related White Matter Changes. *Eur Neurol* 1998 ; 39 (2) : 80-9.
46. SIERRA C. Cerebral white matter lesions in essential hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2001 ; 3 (5) : 429-33.
47. SIMPSON S, BALDWIN RC, JACKSON A *et al.* Is the clinical expression of late-life depression influenced by brain changes ? MRI subcortical neuroanatomical correlates of depressive symptoms. *Int Psychogeriatr* 2000 ; 12 (4) : 425-34.
48. STARKSTEIN SE, SABE L, VASQUEZ S *et al.* Neurosurgical, psychiatric, and cerebral perfusion correlates of leucoaraïosis in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997 ; 63 : 66-73.
49. STEFFENS DC, KRISHNAN KR. Structural neuroimaging and mood disorders : recent findings, implications for classification, and future directions. *Biol Psychiatry* 1998 ; 43 : 705-12.
50. STEFFENS DC, HELMS MJ, KRISHNAN KR *et al.* Cerebrovascular disease and depression symptoms in the cardiovascular health study. *Stroke* 1999 ; 30 (10) : 2159-66.
51. STEINGART A, LAU K, FOX A *et al.* The significance of white matter lucencies on CT scan in relation to cognitive impairment. *Can J Neurol Sci* 1986 ; 13 (Suppl 4) : 383-4.
52. TEI H, MIYAZAKI A, IWATA M *et al.* Early-stage Alzheimer's disease and multiple subcortical infarction with mild cognitive impairment : neuropsychological comparison using an easily applicable test battery. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997 ; 8 (6) : 355-8.
53. VERMEER SE, VAN DIJK EJ, KOUDSTAAL P *et al.* Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions : the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2002 ; 51 (3) : 285-9.
54. WAHLUND LO, BARKHOF F, FAZEKAS F *et al.* A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001 ; 32 : 1318-22.
55. WOLF H, ECKE GM, BETTIN S *et al.* Do white matter changes contribute to the subsequent development of dementia in patients with mild cognitive impairment ? A longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000 ; 15 (9).
56. WONG TY, KLEIN R, SHARRETT AR *et al.* Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA* 2002 ; 288 (1) : 67-74.